

IMPLANTABLE ACTIVE MATERIAL STORAGE MATERIAL**Publication number:** JP4231962**Publication date:** 1992-08-20**Inventor:** BUORUFUGANGU SHIYUTEIRA; GABURIERU GENTOSHIYUU; PEETAA RAITSU; TOOMASU ERUBEN; BUERUNAA TSUERUNAA; KURAUSUUPETAA SHIYUTEFUAN**Applicant:** THERA GES FUER PATENTE**Classification:****- international:** A61K6/033; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/22; A61L24/00; A61L27/00; C03C4/00; A61K6/02; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/22; A61L24/00; A61L27/00; C03C4/00; (IPC1-7): A61K6/033; A61L25/00; A61L27/00**- European:** A61K9/00M5D; A61K9/20H2; A61L24/00H2; A61L24/00R4K; C03C4/00B**Application number:** JP19910175967 19910619**Priority number(s):** DE19904019617 19900620**Also published as:** EP0462608 (A1)
 DE4019617 (A1)
 EP0462608 (B1)
 ES2093050T (T3)[Report a data error here](#)**Abstract of JP4231962**

PURPOSE: To provide an active matter storage material which can be implanted, in which the active matter is first emitted at a high emission rate, and then gradually emitted little by little until the storage amount can be completely emitted. **CONSTITUTION:** An active matter storage material contains glass ionomer cement and at least one kind of a chemical treatment agent. It is desirable that this contains at least one kind of polyacid with the average molecular weight of >500, and further water, a carbonate and/or a bicarbonate, or the other foaming agent, and a chelate forming agent may be contained.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開平4-231962

(43)公開日 平成4年(1992)8月20日

(51)Int.Cl. ⁹	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 L 27/00	F	7038-4C		
A 61 K 6/033		7019-4C		
A 61 L 25/00	A	7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 7 頁)

(21)出願番号	特願平3-175967
(22)出願日	平成3年(1991)6月19日
(31)優先権主張番号	P 4 0 1 9 6 1 7, 8
(32)優先日	1990年6月20日
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)

(71)出願人	591059272 テラ パテント・フェルヴアルツングス・ ゲゼルシヤフトミツト ベシユレンクテル ハフツング TERA PATENT-VERWALT TUNGS-GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HA FTUNG ドイツ連邦共和国, デー-8031 ゼーフエ ルト 1、グリースベーク 2 (74)代理人	弁理士 新実 健郎 (外1名)
---------	--	-----------------

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インプラント可能な活性物質貯蔵材料

(57)【要約】

【目的】 活性物質を、最初は高い放出率で放出し、その後、完全に貯蔵量が放出され尽くすまで、少量づつ徐々に放出しうる、インプラント可能な活性物質貯蔵材料を提供する。

【構成】 ガラスイオノマーセメントと少なくとも一種の化学療法剤を併含する活性物質貯蔵材料である。これは、>500の平均分子量をもつ少なくとも一種のポリ酸を含むのが好ましく、更に、水、炭酸塩および/または炭酸水素塩、または他の起泡剤、キレート形成剤等を含んでもよい。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ガラスイオノマーセメントおよび一種以上の化学療法剤を含むインプラント可能な活性物質貯蔵材料。

【請求項2】 (a) フルオロ珪酸アルミニウムガラス、(b) >500の平均分子量をもつ少なくとも一種のポリ酸、(c) 任意的な、水、(d) 一種以上の化学療法剤、(e) 任意的な、(a) に対して少なくとも0.1重量%の量の炭酸塩および/または炭酸水素塩、または他の起泡剤、および(f) 任意的な、キレート形成剤を含む、請求項1の活性物質貯蔵材料。

【請求項3】 化学療法剤として細胞増殖抑制剤または抗生物質、特にクリンダマイシンおよび/またはジャイレース抑制剤を、活性物質貯蔵材料に対して好ましくは0.01ないし3重量%含むことを特徴とする請求項1または2の活性物質貯蔵材料。

【請求項4】 少なくとも二つの互いに空間的に分離された部分で存在することを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項の活性物質貯蔵材料。

【請求項5】 少なくとも一部分が固体の、好ましくは粉末の形で、また少なくとも他の部分が液体またはペーストの形で存在することを特徴とする請求項4の活性物質貯蔵材料。

【請求項6】 固体部分が成分(a)、(b)および(d)を、そして液体部分が成分(c)および(e)および任意的に成分(f)を含むことを特徴とする請求項5の活性物質貯蔵材料。

【請求項7】 固体部分が成分(a)、(b)、(d)および(e)を、そして液体部分が成分(c)および任意的に成分(f)を含むことを特徴とする請求項5の活性物質貯蔵材料。

【請求項8】 請求項1ないし7のいずれか1項による活性物質貯蔵材料の硬化によって得られる成形物。

【請求項9】 一種以上の化学療法剤を含むインプラント可能な活性物質貯蔵材料の調製用としてのガラスイオノマーセメントの用途。

【請求項10】 活性物質貯蔵材料が、(a) フルオロ珪酸アルミニウムガラス、(b) >500の平均分子量をもつ少なくとも一種のポリ酸、(c) 任意的な、水、(d) 一種以上の化学療法剤、(e) 任意的な、(a)に対して少なくとも0.1重量%の量の炭酸塩および/または炭酸水素塩、または他の起泡剤、および(f) 任意的な、キレート形成剤を含むことを特徴とする請求項9の用途。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ガラスイオノマーセメントを使用したインプラント可能な活性物質貯蔵材料に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 全身療法がどんどん局所療法に変わって行きつつあることは、よく知られている。それは、全身に拡がる高くてしばしば毒性を示す化学療法剤の投与量の必要なしに、到達しにくい身体部分に高い活性物質水準を達成できるからである。

【0003】 DE-C-2022117、251112および2727535は、ゲンタマイシンのような抗生物質を含むポリ(メタクリル酸メチル)(PMMA)系の骨セメントを記載している。さらに、PMMAを含む他の抗生物質含有の骨セメントも知られている。例えば、EP-A-0301759はエリスロマイシンを含むPMMA—骨セメントを、DE-A-3542972および3543164はいわゆるジャイレース抑制剤を含むPMMA—骨セメントを記載している。またプレハブの形の上記のPMMA—骨セメントを局所の抗生物質療法に使用することも知られており、これは例えばDE-C-2651441および2727535から引用される。

【0004】 磷酸三カルシウムのようなセラミックの担体材料からのジャイレース抑制剤の放出も、例えばDE-A-3542972に記載されている。さらに、PMMA系の「骨セメント」に細胞増殖抑制剤、例えばメトトレキセートを添加することは公知である(例えば、H.ワーリッヒ、E.ディングルダイン「初版—および改訂版異常関節形成術」、発行:エンド・クリニーク、ハンブルグ、シュブリンガー・フェルラーク、ベルリン1987年、357ページを参照されたい)。

【0005】 1970年代の始めから、歯科治療においてガラスイオノマーセメントが充填材料として、また歯冠やブリッジの固定に使用されている(例えば、DE-A-2061513)。この場合、材料は基本のガラス粉と重合性のポリ酸との反応で極性の大きいカルシウム—アルミニウム—ポリ塩マトリックスを生成することによって得られる。その骨セメントとしての使用も公知である(例えば、L. M. ジョンク、C. J. グロッペラール、H. ストレーディング、Clin. Mat. 4, 85(1989)を参照されたい)。最後に、ガラスイオノマーセメントを多孔質の発泡した形で骨代替材料として使用することも公知である(例えば、DE-A-3806448を参照されたい)。

【0006】 活性物質貯蔵材料すなわち活性物質デボ材料としてのPMMA—骨セメントの使用には、種々の欠点がある。例えば、この材料は相当量の健康に良くないモノマー、特にメタクリル酸メチル、ならびに未反応の過酸化物および他のラジカル形成剤を含んでいる。セメント化の目的のために未硬化の材料を挿入する場合、硬化中に80°Cまでの硬化温度に達し、これで直ぐ隣の身体組織が破壊されることがある。そのような活性物質およびそれから作られる挿入物からの活性物質の放出は、二三の選ばれた処理によってだけ或る程度達成される。

始めにかなりの放出があって、その後2ないし30日以内に徐々に少量の放出が連続的に行われるのが望ましい。このあと、活性物質が全く放出されないのが理想的である。PMMA系の活性物質貯蔵材では、これは満足には達成されなかった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、先行技術の上記の欠点を回避し、活性物質の最適の放出スペクトルを可能にする活性物質貯蔵材料を提供することを課題とする。驚くべきことに、ガラスイオノマーセメントおよび化学療法剤、特に抗生素質および細胞増殖抑制剤が理想的な組み合わせを与えることがわかった。これによって、一方では、高度の初期放出速度が、特にPMMAでは満足な放出速度を与えない、抗生素質の群の代表的なもの、例えばクリンダマイシンでも、達成される。他方、活性物質は、その後少量づつ、実質的にもはや放出されなくなるまで放出される。この場合一般に活性の活性物質は極めて極性の高いマトリックスから放出されるので、これはなお一層意外である。ガラスイオノマーセメントマトリックス中の活性物質が良好に保持されることがそれ自体期待される。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の対象は、ガラスイオノマーセメントおよび一つ以上の化学療法剤を含むインプラント可能な活性物質貯蔵材料である。本発明の活性物質貯蔵材は、好ましくは下記の成分を含む：(a) フルオロ珪酸アルミニウムガラス、(b) 500より大きい平均分子量を持つ少なくとも一種のポリ酸、(c) 任意的な、水、(d) 一種以上の化学療法剤、(e) 任意的な、(a) に対し少なくとも0.1重量%*30

*の量の炭酸塩および/または炭酸水素塩、または他の起泡剤、および(f) 任意的な、キレート形成剤。

【0009】好ましい実施態様においては、本発明の材料は40ないし90重量%の水、10ないし60重量%のポリ酸ならびに0ないし20重量%のキレート形成剤を含む液体部分、および80ないし99.89重量%のフルオロ珪酸アルミニウムガラス、0.01ないし3重量%の一種以上の化学療法剤および必要に応じて使用される0.1ないし20重量%の量の炭酸塩および/または炭酸水素塩を含む固体部分から成る。

【0010】別の好ましい実施態様においては、本発明の材料は80ないし100重量%の水ならびに0ないし20重量%のキレート形成剤を含む液体部分、および50ないし94.89重量%のフルオロ珪酸アルミニウムガラス、5.0ないし49.98重量%の乾燥ポリ酸、0.01ないし3重量%の一種以上の化学療法剤および任意的な0.1ないし20重量%の炭酸塩および/または炭酸水素塩を含む固体部分から成る。

【0011】さらに、安定剤、例えば安息香酸のような防腐剤、チクソトロピー助剤、消毒剤、顔料、レントゲン造影剤およびその他の充填剤を含んでもよい。本発明の活性物質貯蔵材料は、セメント接合の目的のために可塑性の形で存在するか、又は、好ましくはプレハブ成形物、特に顆粒の形で前以て結合させておく。この場合、発泡した成形物が好ましい。

【0012】可塑性の形で使用する場合は、化学療法剤を他の成分に混合する。一つの使用形態は、予め混合した個々の成分から成ってもよい。(a)～(f)の六つの成分は、例えば二つのコンポーネントに下記のように分配することができる。

	A	B
1	a+b+d	c
2	a+b	c+d
3	a+d	b+c
4	a	b+c+d

キレート形成剤(f)はコンポーネントAかまたはBのどちらに混合してもよいが、発泡剤(e)は酸(b)または(f)を含まないコンポーネント中にあるのが好ましい(この制限は、乾燥した組成物には適用されない)。

【0013】本発明の材料を加工するために固体および液体部分を混合すると、ポリ酸とフルオロ珪酸アルミニウムガラスとの反応によって成形物ができ、これはポリ酸と炭酸塩および/または炭酸水素塩との同時反応によって互いに連通した大気孔を有するものになる。

【0014】化学療法剤を成形物に添加するのは、例えば上記のように可塑性相に行ってもよく、または予め調製したガラスイオノマーセメント成形物、好ましくは発泡した成形物を化学療法剤と一緒に生理学的に問題のない適当な溶剤で含浸させてもよい。溶剤は普通の方法で

成形物のインプラント(挿入)の前に除去することもできる。成形物は、好ましくは顆粒状または球状で、20mm以下、好ましくは5mm以下の粒径を有し、特に好ましくは粒径0.5～1.1～2.2～3および3～4mmの顆粒である。この成形物は、活性物質貯蔵材として、個別にまたはD-E-C-2651411から公知のPMMA鎖と同じ鎖として使用できる。また、ガラスイオノマーセメント系およびPMMA系の活性物質の組み合わせも、特殊な適応のためには可能である。

【0015】本発明によって調製される組成物の可能な適応範囲は、例えば人工関節の固定、骨の損傷の復元、歯根尖切除の分野での後退性の歯根充填、歯根尖切除の分野での先端チタンーまたは金の義歯根の接合、正位の歯根充填の分野でのグッタペルカ義歯根の接合または歯科充填材料としての歯齦炎の治療のための抗生素質含有

セメントである。細胞増殖抑制剤を含むセメントは、例えば外科的な腫瘍の切除のあと骨の孔部の充填に使用することができる。

【0016】抗生素質を含む成形物または顆粒は、骨の損傷の復元に使用でき、例えば頭蓋骨の領域で、感染した乳様突起の孔の充填、寛骨臼の修正における大きい損傷の充填、ならびに保存歯科学の分野で深部カリエスの治療のための底部充填に、または骨および柔軟部分の感染の場合の部品または鎖として、公知のP MMA鎖と併用して使用される。

【0017】細胞増殖抑制剤を含む成形物または顆粒は、外科的または低温外科的な腫瘍の切除のあと骨の損傷の復元および/または充填に有利に使用できる。ブレハブ（予め製造された）成形物と可塑性に混合したセメントとの併用も有用である。この場合、適応位置によって、成形物およびセメントは、同一または異なった活性物質および/または活性物質の組み合わせを含むことができる。本発明による材料で調製できる多孔質の成形物は、使用前に表面を軽く研磨して、できた気孔に自由に到達できるようにすることができる。

【0018】本発明の材料によって、ヒドロキシアバタイトのような生体適合性のよい材料の長所と充填剤入りのポリアクリル酸エチルの良い適用性とを結びつけることができ、この場合、吸収性の物質の添加、強酸の使用、毒性学的に危険なモノマーおよび硬いセラミックやガラスの困難な成形などの欠点を甘受する必要がない。

【0019】本発明の材料を用いて、ペースト状の組成物を、骨代替物として使用するために混合でき、これは、手術中に外科医によって、簡単に、また切削器具で加工することもなしに、所望の形状にすることができる、*30

*または直接骨の損傷部に充填し、そのあと骨の中で硬化させることもできる。その多孔性によって、骨物質が間を縫って成長でき、また硬化反応に際して、酸の作用によっても温度ピークによっても周りの骨物質が損傷を受けない適合性の良い骨代替品が得られる。

【0020】使用する炭酸塩および/または炭酸水素塩の粒径および量によって、また炭酸塩と使用するポリ酸の溶解性の選択によって、多孔性は影響を受ける。多孔度が周りの骨物質、特に海綿質と同じとき、理想的に骨代替品が調製できる。

【0021】本発明の材料の個々の成分は、例えばDE-A-3407648に記載されているように、投与器具（例えばカプセル）に予め投与量を入れて使用することができる。この投与器具においては、粉末成分はカプセル内部にあり、液体成分はカプセル壁のところのクッション内にある。使用の前に、クッション液の内容物は一特殊な活性化剤でカプセル壁の穴を通してカプセル内部に押さえつけられる。振盪によって内容物は均一に混合される。材料をカプセルから直接骨の孔に入れることができる。この使用法では、ガラスおよび炭酸塩および/または水素炭酸塩を粉末でカプセル内部に貯蔵し、ポリ酸水溶液および場合によりキレート形成剤を液体成分としてクッション内に含ませるのが有利である。

【0022】成分（a）としては、DE-A-2061513およびEP-A-0023013に記載されたフルオロ珪酸カルシウムアルミニウムガラスおよびEP-A-0241277に記載されたフルオロ珪酸ストロンチウムアルミニウムガラスが使用できる。本発明に使用されるフルオロ珪酸アルミニウムガラス粉は、酸素の他に好ましくは下記から成る：

成分	下記として計算	重量%
Si	SiO ₂	20~60
Al	Al ₂ O ₃	10~50
Ca	CaO	0~40
Sr	SrO	0~40
F	F	1~40
Na	Na ₂ O	0~10
P	P ₂ O ₅	0~10

この場合、少なくとも1重量%のCaOおよび/またはSrO、ならびに、酸化物として計算して総計0ないし20重量%のB、Bi、Zn、Mg、Sn、Tl、Zr、Laまたは他の3価のランタノイド、K、W、Geならびに性質を損なわず生理学的に危険のない他の添加

剤を含まねばならない。10ないし20重量%のLa₂O₃の添加によってガラスはレントゲン可視性にすることができる。

【0023】粉末粒子は下記から成るのが有利である：

Si、SiO ₂ として	2.5~5.0重量%
Al、Al ₂ O ₃ として	1.0~4.0重量%
Ca、CaOとして	0~3.5重量%
Sr、SrOとして	0~3.5重量%
F	5~30重量%
Na、Na ₂ Oとして	0~8重量%
P、P ₂ O ₅ として	1~10重量%

この場合、少なくとも10重量%のCa (CaOとして計算) および/またはSr (SrOとして計算) 、ならびに、0~10重量%のB₂O₃、B₁₂O₃、ZnO、MgO、SnO₂、TiO₂、ZrO₂、La₂O₃または他の3価のランタノイドの酸化物、K₂O、W*

Si、SiO₂として
Al、Al₂O₃として
Ca、CaOとして
F
Na、Na₂Oとして
P、P₂O₅として

本発明に使用されるガラス粉は、少なくとも1μm、好ましくは少なくとも3μmの平均粒径(重量平均)を有する。平均粒径(重量平均)は、1~20μm、好ましくは3~15μm、特に好ましくは3~10μmである。粒子は、150μm、好ましくは100μm、特に好ましくは60μmの最大粒径を持つ。

【0025】こうして得られた粉末は、つぎに、必要に応じて、ヨーロッパ特許0023013による表面処理にかけられる。この場合ガラス粉は、好ましくは室温で酸で表面処理する。この場合、酸性基を含む物質、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、プロピオン酸または過塩素酸が使用され、これらは可溶性のカルシウム塩またはストロンチウム塩を形成する。酸は、0.01ないし10重量%、好ましくは0.05ないし3重量%の濃度で使用される。相当する反応時間の後、粉末は溶液から分離され、実質的に可溶性のカルシウム—またはストロンチウム塩が粉末粒子の表面に見られないように、充分に洗浄される。

【0026】成分(b)として使用されるポリ酸は、ガラスイオノマーセメント粉の調製において公知のポリカルボン酸、例えばポリマレイン酸、ポリアクリル酸、ポリイタコン酸ならびにそれらの混合物、または共重合物、特にEP-B-0024056で公知のマレイン酸—アクリル酸—共重合物および/またはアクリル酸—イタコン酸—共重合物でもよい。本発明に使用されるポリカルボン酸の平均分子量は、500より大きい。好ましくは、平均分子量は1000ないし2000、特に好ましくは3000ないし10000である。ポリカルボン酸は、好ましくは成分(a)に対し5ないし50重量%の濃度で使用する。

【0027】ポリ酸としてはポリホスホン酸、例えばポリビニルホスホン酸も適している。このポリホスホン酸で上記のポリ酸の全部または一部を置き換えてよい。

【0028】使用前の骨代替材料の高い貯蔵安定性を得るために、防腐剤、例えば安息香酸を特に乾燥ポリ酸に添加するが推奨される。

【0029】成分(f)としては、DE-A-2319715に記載されたようなキレート形成剤を含めることができる。キレート形成剤としては酒石酸を使用するの

*O₂、GeO₂ならびに性質を損なわざ生理学的に危険のない他の添加剤を含まねばならない。

【0024】特に好ましく使用される粉末は下記を含む:

25~45重量%
20~40重量%
10~30重量%
10~30重量%
1~8重量%
1~10重量%

が好ましい。

【0030】起泡性成分(e)としては、すべての炭酸塩および/または炭酸水素塩が適しており、これらは、必要に応じてキレート形成剤も含むポリ酸水溶液に、少なくとも一部可溶であるのが好ましい。好ましく使用されるのは、アルカリーおよび/またはアルカリ土類金属の炭酸塩および/または炭酸水素塩のような生理学的に調和性のある炭酸塩である。特に好ましいのは、マグネシウム、カルシウムおよびストロンチウムの炭酸塩および炭酸水素塩である。

【0031】起泡性成分(e)として使用できる炭酸塩および/または炭酸水素塩は、好ましくは成分(a)に対して0.1ないし20重量%の濃度で使用する。0.5ないし5重量%の使用が好ましく、特に好ましいのは1ないし3重量%である。さらに、他の起泡剤も使用でき、この場合DE-A-3927984の全内容が参照される。

【0032】起泡剤としては、成形物の調製時に起泡するのに適したすべての材料が好適である。すなわち、例えば界面活性剤および/または乳化剤の添加と気体(例えば空気)攪拌のものとに液体成分(H₂OまたはH₂O+酸)で安定な泡を造り、これにつぎに他の成分(例えばガラス)を加えることができる(例えば、ウルマンス・エンチクロベディー・デル・テヒニッセン・ヘミー、22巻、463ページ、フェルラーク・ヘミー、4版、1982年を参照されたい)。その他、金属水素化物、特に水素化硼素ナトリウムが適しており、これはプロトン(水または酸)と作用して水素の発生のもとに硬化中のセメントの発泡を行う。

【0033】気泡形成の他の可能性としては、気体、例えばCO₂またはSO₂の水溶液を使用し、この気体がセメント調製時の酸の添加で放出されて起泡が行われる方法である。

【0034】また、過酸化物、例えばH₂O₂、を添加することもでき、これは酸の添加または金属触媒による分解と酸素の発生のもとに起泡が行われる。すなわち、例えばセメントの混合にH₂O₂水溶液を使用し、相当する量のFeSO₄を粉末に添加し、つぎに両成分を混合して酸素を発生させ起泡を行わせることも可能である。

(6)

特開平4-231962

9

10

る。

【0035】他の起泡剤は、固体の有機推進剤、例えばアゾジカルボンアミド、アゾビス(イソブチロニトリル)、ジフェニルオキシドージスルホン酸ヒドラジドまたはN-ニトロソ化合物、固体の無機推進剤、液体の推進剤、例えば炭化水素またはハロゲン化炭化水素および気体の推進剤、例えばN₂、CO₂および空気のような推進剤である。

【0036】固体および液体の起泡剤は、普通全混合物に対して0.01ないし5.0重量%、特に好ましくは0.1ないし2.0重量%の濃度で使用され、気体の起泡剤は、全混合物に対して5ないし9.0容量%、好ましくは1.0ないし6.0容量%の量で使用される。

【0037】成分(b)対成分(c)の重量比は、好ましくは少なくとも3:1、特に好ましくは少なくとも1:1の重量比である。

【0038】炭酸塩および/または炭酸水素塩は、0.1ないし2.00μm、好ましくは1ないし1.00μm、全く特に好ましくは5ないし5.0μmの平均粒径を有するのが好ましい。

【0039】炭酸塩および/または炭酸水素塩の溶解性は、陽イオンの選択によって調節できる。それは、起泡過程が硬化の開始まで続くよう割当てられねばならない。急速な硬化が望ましい場合は、易溶性の炭酸アルカリおよび/または水素炭酸アルカリの選択が推奨され、ゆっくりした硬化には難溶性の炭酸塩および/または炭*

*炭水素塩の選択が推奨される。

【0040】本発明の目的に適した化学療法剤(d)は、例えば細胞増殖抑制剤、特にメトトレキセート、ビンクリスチン、シスプラチニ、シクロホスファミドまたは抗生物質、特にジャイレース抑制剤、例えばシプロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシンおよびその塩、ならびにアミノグリコシド抗生物質、特にリンコマイシンの種類である。全く特に好ましいのは、クリンダマイシンおよびリンコマイシンならびにその塩および誘導体である。個々の適応範囲に最適に供給するためには、多くの活性物質の組み合わせも適している。適当なジャイレース抑制剤に関しては、W. シュティレ、F. A. C. 6~10巻、1987年、1575~1583ページを参照されたい。そこに記載された化合物はすべて考慮される。

【0041】化学療法剤の濃度は、活性物質貯蔵材料の総重量に対して最高1.0重量%、好ましくは最高3重量%の範囲にある。特に好ましいのは、0.01ないし3重量%の範囲である。高い投与量の場合は、ガラスイオノマーセメントまたはそれから調製されるインプラント(挿入物)の機械的性質は損なわれる。

【0042】

【実施例】すべての実施例において、表1に示す酸化物組成を持ったフルオロ珪酸カルシウムアルミニウムガラス粉を使用する。

表1

Si、SiO ₂ として	33.8重量%
Al、Al ₂ O ₃ として	28.3重量%
Ca、CaOとして	14.4重量%
Na、Na ₂ Oとして	2.6重量%
P、P ₂ O ₅ として	6.7重量%
F	17.3重量%

【0043】実施例】

表1のガラス粉1.00重量部を、1.1重量部のクリンダマイシン-塩酸塩(0.97部のクリンダマイシンに相当する)と均一に混合して、粉末混合物Iを得る。H₂O 5.0重量部、アクリル酸およびマレイン酸の共重合物(1:1、平均分子量70,000)4.0重量部、酒石酸9.1重量部および安息香酸0.9重量部を攪拌して均一な溶液Iとする。2.6重量部の粉末混合物Iと1重量部の溶液Iとを30秒以内に均一に混合する。この材料は4分の加工時間有する。この時間内に直径0.6

c.m.、高さ1.2c.m.の円筒系の成形物を調製する。調製の20分後に、これをpH7.4、37°Cの磷酸塩緩衝液5mL中に入れ、溶出させる。一定の時点で、全溶出液を交換した。溶出液中の抗生物質の含有量を、バイオアッセイで寒天拡散試験として定量した。クリンダマイシン用の種指示菌は、ストレプトミセス・アウレウスATCC25923であった。ガラスイオノマーセメントからのドープなしの試験片(クリンダマイシンの添加なし)は、抑制部分を生じなかつた。

表2

ガラスイオノマーセメントからのクリンダマイシンの放出

取出時点(日)	放出量(μg)
1	2.00
3	8.2
6	8.0
14	7.8

(7)

特開平4-231962

II

28	74
35	20

35日後の回収率は約12%（累積絶対放出量）である。この材料は、骨セメントとして極めて適している。これは骨物質に非常に良く流れ込み、骨に良好な接着性を有する。セメントの圧縮強度は123 MPa、曲げ強度は20 MPaである。

【0044】実施例2

表1に示したガラス100重量部およびクリンダマイシン-塩酸塩2.5重量部（純クリンダマイシン2.2部に相当する）ならびに炭酸カルシウム（マルク社、平均粒径<40μm）2重量部を処理して均一な粉末混合物IIを得る。実施例1に述べたポリカルボン酸3.5重量*

*部、安息香酸0.9重量部および蒸留水64.1重量部を処理して均一な溶液IIを得る。2重量部の粉末混合物IIと1重量部の溶液IIを30秒以内に均一に混合する。実施例1に述べたように、円筒形の成形物を調製する。炭酸カルシウムの添加によって、この材料は発泡し、開放気孔の発泡セメントができ、これは顆粒にもすることができます。この材料は、骨の損傷の充填や圧負荷なしの挿入物の接合に極めて適する。実施例1に述べたように、円筒形の試験片をpH7.4の磷酸塩緩衝液中で溶出し、抗生物質の含有量をバイオアッセイで表3に示す取出時点において測定した。

表3

発泡ガラスイオノマーセメントからのクリンダマイシンの放出

取出時点（日）	放出量（μg）
1	1800
2	120
7	190
14	40
28	25
35	<10

総回収率は7.2%である。この材料は活性物質貯蔵材として非常に適している。それは最初の24時間以内に多量の活性物質を放出し、最終的に測定可能な量の抗生物質が放出されなくなるまで、少量のそれ以上の放出が連続してさらに何週間か続けられる。

【0045】

【発明の効果】本発明の製品は、インプラント可能な製

品であり、抗生物質等の活性物質を、最初は高い放出率で放出し、その後、完全に貯蔵量が放出され尽くすまで、少量づつ放出しうるものである。従って、本発明の製品を歯科治療、骨セメントなどに使用した場合、活性物質等の活性物質を、局所的に、非常に効率よく、作用させることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 ヴォルフガング シュティラ
ドイツ連邦共和国、デー・6000 フランク
フルト/マイン、テーブリツツシュトラ
セ 7
(72)発明者 ガブリエル ゲントシュー
ドイツ連邦共和国、デー・6000 フランク
フルト/マイン、アルトケーニツヒシュト
ラーセ 19
(72)発明者 ベーター ライツ
ドイツ連邦共和国、デー・6053 オーベル
トシャウゼン、ハイドンシュトラーセ 5

(72)発明者 トーマス エルベン
ドイツ連邦共和国、デー・6200 ヴィース
バーデン、フォン・レイデン・シュトラ
セ 11
(72)発明者 ヴエルナー ツエルナー
ドイツ連邦共和国、デー・8031 オーベル
フアツフエンホーフエン、アム ジースト
ニヒトゲルン 3
(72)発明者 クラウス・ベーター シュテファン
ドイツ連邦共和国、デー・8031 ゼーフエ
ルト、ハウプトシュトラーセ 36 アー